

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) EP 0 928 183 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
05.12.2001 Patentblatt 2001/49

(21) Anmeldenummer: 97910294.4

(22) Anmeldetag: 16.09.1997

(51) Int Cl.7: A61K 7/06, A61K 7/48

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP97/05070

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 98/13009 (02.04.1998 Gazette 1998/13)

(54) VERWENDUNG VON 1-HYDROXY-2-PYRIDONEN ZUR BEHANDLUNG DER
SÉBORRHOISCHEN DERMATITIS

USE OF 1-HYDROXY-2-PYRIDONE FOR THE TREATMENT OF SEBORRHEIC DERMATITIS

UTILISATION DE 1-HYDROXY-2-PYRIDONE POUR LE TRAITEMENT DE L'ECZEMA
SEBORRHEIQUE

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
RO SI

(30) Priorität: 27.09.1996 DE 19639818

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
14.07.1999 Patentblatt 1999/28

(73) Patentinhaber: Aventis Pharma Deutschland
GmbH
65929 Frankfurt am Main (DE)

(72) Erfinder:
• BOHN, Manfred
D-65719 Hofheim (DE)
• KRAEMER, Karl, Theodor
D-63225 Langen (DE)
• MARKUS, Astrid
D-65835 Liederbach (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A- 0 646 369 WO-A-94/05256
WO-A-96/02226 US-A- 5 132 107

- HANEL, H.: "Therapie des seborrhoischen Ekzems mit einem antiphlogistisch wirksamen Antimicotikum" MYCOSES, Bd. 34, Nr. (suppl. 1), 1991, Seiten 91-93, XP002059046
- GROSSHANS, E.; BRESSIEUX, A.: "L' Eczéma Séborrhéique (La Pityrospore) " ANN. DERMATOL. VENEREOL., Bd. 115, Nr. 1, 1988, Seiten 79-86, XP002059111
- SHAPIRO, J.; MADDIN, S.: "Medicated Shampoos" CLINICS IN DERMATOLOGY, Bd. 14, Nr. 1, Februar 1996, Seiten 123-128, XP002059047
- ALY, R.; BERGER, T.: "Common Superficial Fungal Infections in Patients with AIDS" CLINICAL INFECTIOUS DISEASES, Bd. 22 (suppl. 2), Mai 1996, Seiten 128-132, XP002059048

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 0 928 183 B1

Beschreibung

[0001] Unter Seborrhoischer Dermatitis wird eine Erkrankung der Kopfhaut verstanden, die sich von einfachen Kopfschuppen durch das Vorhandensein eines Erythems als Zeichen der Entzündung, dem stärkeren Schuppungsgrad mit gelegentlichem Jucken und Brennen sowie durch das Vorkommen ekzematöser Veränderungen an anderen Körperstellen unterscheidet. Sie kann fleckförmig auftreten, befällt aber auch häufiger die ganze Kopfhaut und bezieht oft über den Haaransatz hinaus die Stirn, zirkular den Hals und die Ohren ein. Die Kopfhaut kann in schweren Fällen sekundär infiziert werden, und die Veränderungen können darin eine schwammige Konsistenz, Bläschen- und Krustenbildung zeigen und nässen.

[0002] Eine Seborrhoische Dermatitis tritt häufig schon im Säuglingsalter auf und remittiert gewöhnlich spontan im Alter von 8 - 12 Monaten. Die bei Kleinkindern aus Erythem, Schuppung und zuweilen Bläschen und Krusten bestehenden Kopfhautveränderungen können sich spontan innerhalb einiger Wochen zurückbilden, intermittierend wieder auftreten oder während der ganzen Kindheit persistieren. Sie sind häufig mit einem ähnlichen Prozeß um Augenlider, Nase und Ohren herum kombiniert. Später kommt das Leiden gewöhnlich nach der Pubertät vor und kann das ganze Leben bestehen bleiben oder auch an Stärke zunehmen. Ungefähr 1 - 3 % der Bevölkerung sind von dieser Krankheit betroffen.

[0003] Es ist bekannt, daß 1-Hydroxy-2-pyridone und deren Salze gegen normale Kopfschuppen, die durch eine klinisch nicht entzündliche - nahezu bei allen Menschen vorkommende - Abschuppung der Kopfhaut charakterisiert sind, Wirksamkeit zeigen (DE 22 34 009). Dokument WO-A-96/02226 beschreibt ein Shampoo zur Behandlung der seborrhoischen Dermatitis enthaltend 1-Hydroxy-2-pyridon, wobei der pH-Wert der Shampoo-Zubereitung auf pH 7-9 eingestellt wird.

[0004] Die aussichtsreichste Behandlungsart der Seborrhoischen Dermatitis war bislang die topische Applikation von Kortikosteroidpräparaten, in jüngerer Zeit hat jedoch die topische Therapie mit antimykotisch wirksamen Substanzen an Bedeutung gewonnen.

[0005] Während Kortikosteroidpräparate ihre Wirksamkeit ausschließlich über eine Beeinflussung des Entzündungsprozesses entfalten, sind die antimykotischen Substanzen wie Ketokonazol, ausschließlich gegen die als Verursacher der Seborrhoischen Dermatitis angenommen Hefepilze vom Stamme *Pityrosporum* wirksam. Die erfindungsgemäßen 1-Hydroxy-2-pyridone vereinigen dagegen die Eigenschaften beider Stoffklassen in einer Substanz und zeigen sowohl antiinflammatorische Wirkung als auch antimykotische Wirksamkeit gegenüber *Pityrosporum* Stämmen.

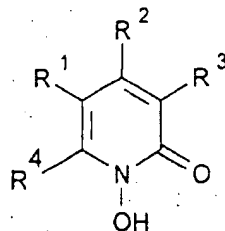
[0006] Die erfindungsgemäß verwendeten Substanzen reichern sich im Vergleich zu Ketokonazol - selbst nach nur kurzer topischer Kontaktzeit - schnell in die für das Pilzwachstum relevanten Hautschichten an und tragen damit zu einer raschen Heilung bei.

[0007] Während Ketokonazol gegenüber Gram-positiven Bakterien in vitro inaktiv ist (Kinsman et al., J. Med. Microbiol. (1983) 16, Nr. 2, IV), zeigen die erfindungsgemäß verwendeten Hydroxypyridone Wirksamkeit gegenüber Gram-positiven und Gram-negativen aeroben und anaeroben Bakterien (Dittmar et al., Arzneim.-Forschung, (1981) 31 (II), Nr. 8a, S. 1317 - 1322). Dies ist im Hinblick auf die Behandlung von sekundär infizierten Fällen ein außerordentlich wichtiger Befund.

[0008] Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen haben gegenüber Ketokonazol weiterhin ganz entscheidende Vorteile hinsichtlich ihrer Verarbeitungsmöglichkeiten in pharmazeutischen Zubereitungen. Aufgrund ihrer Löslichkeit in Wasser, Alkoholen und wäßrig alkoholischen Lösungen ist die Herstellung von Haarwässern und transparenten Gelzubereitungen problemlos möglich.

[0009] Die erfindungsgemäß verwendeten Zubereitungen können auch zur Behandlung der Pityriasis versicolor, einer oberflächlichen, nicht entzündlichen Hautpilzerkrankung am Stamm, eingesetzt werden.

[0010] Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridonen der Formel I,

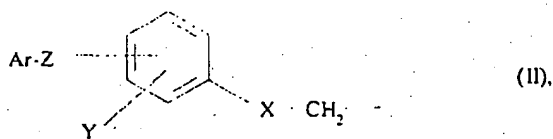


(I)

worin

R¹, R² und R³, die gleich oder verschieden sind, Wasserstoffatom oder Alkyl mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, und

R⁴ einen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel II bedeutet



wobei

X S oder O bedeutet,

Y Wasserstoffatom oder bis zu 2 Halogenatome wie Chlor und/oder Brom bedeutet,

Z eine Einfachbindung oder die zweiwertigen Reste O, S, -CR²-, worin R H oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet, oder andere zweiwertige Reste mit 2-10 kettenförmig verknüpften C- und gegebenenfalls O- und/oder S-Atomen, wobei - wenn die Reste 2 oder mehr O- und/oder S-Atome enthalten - letztere durch mindestens 2 C-Atome voneinander getrennt sein müssen und wobei 2 benachbarte C-Atome auch durch eine Doppelbindung miteinander verknüpft sein können und die freien Valenzen der C-Atome durch H und/oder C₁-C₄-Alkylgruppen abgesättigt sind, bedeutet,

Ar ein aromatisches Ringsystem mit bis zu zwei Ringen, das durch bis zu drei Reste aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Methoxy, C₁-C₄-Alkyl,

[0011] Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sein kann, bedeutet zur Herstellung eines medizinischen Shampoo, enthaltend mindestens ein anionisches, kationisches, nichtionisches oder amphoterisches Tensid oder eine Mischung der Tenside und das einen pH-Wert im hautphysiologischen Bereich aufweist zur Behandlung der Seborrhoischen Dermatitis.

[0012] In den Resten "Z" sind die C-Kettenglieder vorzugsweise CH₂-Gruppen. Wenn die CH₂-Gruppen durch C₁-C₄-Alkylgruppen substituiert sind, sind CH₃ und C₂H₅ bevorzugte Substituenten. Beispielhafte Reste "Z" sind: -O-, -S-, -CH₂-, -(CH₂)_m- (m = 2 - 10), -C(CH₃)₂-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂S-, -SCH₂-, -SCH(C₂H₅)-, -CH=CH-CH₂O-, -O-CH₂-CH=CH-CH₂O-, -OCH₂-CH₂O-, -OCH₂-CH₂CH₂O-, -SCH₂CH₂CH₂S-, -SCH₂CH₂CH₂CH₂O-, -SCH₂CH₂OCH₂CH₂O-, -SCH₂CH₂OCH₂CH₂O-CH₂CH₂S- oder -S-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂S-.

[0013] Der Rest "S" bedeutet Schwefelatom, der Rest "O" bedeutet Sauerstoffatom. Der Begriff "Ar" bedeutet Phenyl oder kondensierte Systeme wie Naphthyl, Tetrahydronaphthyl und Indenyl, sowie isolierte Systeme wie solche, die sich vom Biphenyl, Diphenylalkanen, Diphenylethern und Diphenylthioethern ableiten.

[0014] In der Formel I ist der Kohlenwasserstoff-Rest R⁴ ein Alkyl- oder Cyclohexylrest, der auch über eine Methylen- oder Äthylengruppe an den Pyridonring gebunden sein oder einen Endomethylgruppe enthalten kann. R⁴ kann auch einen aromatischen Rest darstellen, der jedoch vorzugsweise über wenigstens ein aliphatisches C-Atom an den Pyridonrest gebunden ist.

[0015] Wichtige Vertreter der durch die Formel I charakterisierten Verbindungsklasse sind:

6-[4-(4-Chlor-phenoxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-[4-(2,4-Dichlor-phenoxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-(Biphenyl-4-oxy-methyl)-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-(4-Benzyl-phenoxy-methyl)-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-[4-(2,4-Dichlorbenzyloxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-[4-(4-Chlor-phenoxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-3,4-dimethyl-2-pyridon, 6-[4-(2,4-Dichlor-benzyl)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-3,4-dimethyl-2-pyridon, 6-[4-(Cinnamyloxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-[4-(4-trifluormethyl-phenoxy)-phenoxy-methyl]-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-n-hexyl-, -6-iso-hexyl-, -6-n-heptyl- oder -6-iso-heptyl-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-octyl- oder -6-iso-octyl-2-pyridon, insbesondere 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexylmethyl- oder -6-cyclohexylethyl-2-pyridon, wobei der Cyclohexylrest jeweils auch einen Methylrest tragen kann, 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2-bicyclo[2,2,1]heptyl)-2-pyridon, 1-Hydroxy-3,4-dimethyl-6-benzyl- oder -6-dimethylbenzyl-2-pyridon oder 1-Hydroxy-4-methyl-6-(β-phenyl-ethyl)-2-pyridon.

[0016] Der Begriff "gesättigt" bezeichnet hierbei solche Reste, die keine aliphatischen Mehrfachbindungen, also keine ethylenischen oder acetylenischen Bindungen enthalten.

[0017] Die obengenannten Verbindungen der Formel I können sowohl in freier Form als auch als Salze eingesetzt werden, die Verwendung in freier Form ist bevorzugt.

[0018] Kommen organische Basen zur Anwendung, so werden vorzugsweise schwere flüchtige Basen eingesetzt,

beispielsweise niedrigmolekulare Alkanolamine wie Ethanolamin, Diethanolamin, N-Ethylethanolamin, N-Methyldiethanolamin, Triäthanolamin, Diethylamino-ethanol, 2-Amino-2-methyl-n-propanol, Dimethylaminopropanol, 2-Amino-2-methyl-propandiol, Tri-isopropanolamin. Als weitere schwerer flüchtige Basen seien beispielsweise erwähnt Ethylendiamin, Hexamethyldiamin, Morpholin, Piperidin, Piperazin, Cyclohexylamin, Tributylamin, Dodecylamin, N,N-Dimethyl-dodecylamin, Stearylamin, Oleylamin, Benzylamin, Dibenzylamin, N-Ethylbenzylamin, Dimethylstearylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperazin, 4-Methylcyclohexylamin, N-Hydroxyethyl-morpholin. Auch die Salze quartärer Ammoniumhydroxide wie Trimethylbenzyl-ammonium-hydroxid, Tetramethylammoniumhydroxid oder Tetraethylammoniumhydroxid können verwendet werden, ferner Guanidin und seine Abkömmlinge, insbesondere seine Alkylierungsprodukte. Es ist jedoch auch möglich, als Salzbildner beispielsweise niedrigmolekulare Alkylamine wie Methylamin, Ethylamin oder Triethylamin einzusetzen. Auch Salze mit anorganischen Kationen, beispielsweise Alkalisalze, insbesondere Natrium-, Kalium- oder Ammonium-Salze, Erdalkalisalze wie insbesondere das Magnesium- oder Calciumsalz, sowie Salze mit zwei- bis vierwertigen Kationen, beispielsweise das Zink-, Aluminium- oder Zirkon-Salz kommen für die erfindungsgemäß einzusetzenden Verbindungen in Betracht.

[0019] Die in den Zubereitungen einzusetzenden Wirkstoffe der Verbindung der Formel I können beispielsweise nach Verfahren gemäß US 2 540 218 hergestellt werden.

[0020] Für den erfindungsgemäßen Einsatz der genannten Verbindungen kommen flüssige bis halbfeste pharmazeutische Zubereitungen in Betracht, insbesondere Haarwässer, Shampoos, flüssige Seifen, sowie Creme-, Salben- und Gelzubereitungen.

[0021] Es handelt sich dabei immer um Zubereitungen, die je nach ihrem eigentlichen Anwendungszweck für kürzere oder längere Zeit auf die Haut und/oder auf die Kopfhaut aufgebracht werden. Durch die Zugabe der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen wird eine effektive Behandlung der Seborrhoischen Dermatitis bewirkt.

[0022] Liegen die erfindungsgemäß verwendeten Zubereitungen als Shampoo vor, so können sie klarflüssig, opakflüssig, cremeförmig oder auch gelartig sein. Die diesen Shampoos zugrunde liegenden Tenside können anionischer, kationischer, nichtionischer und amphoterer Natur sein und auch in Kombination dieser Stoffe vorliegen.

[0023] Bevorzugt werden jedoch anionische Tenside alleine oder in Mischung mit anderen anionischen Tensiden als Basistenside - gegebenenfalls unter Zusatz von amphoteren Tensiden als Cotensid - eingesetzt.

[0024] Amphotere Tenside sind als alleinige waschaktive Substanzen praktisch unbedeutend, da bei ihnen Schaumverhalten, Verdickbarkeit und teils auch Haut- und Augenschleimverträglichkeit nur mäßig sind. In Kombination mit verschiedenen anionischen Tensiden werden aber gerade diese Eigenschaften synergistisch verbessert. Dies erklärt die relativ große Bedeutung der amphoteren Tenside zur Optimierung von anionischen Shampoo Grundlagen.

[0025] Ebenfalls können nichtionogene Tenside als Cotenside eingesetzt werden.

[0026] Als Beispiel für derartige anionische waschaktive Substanzen seien genannt:

(C₁₀-C₂₀)-Alkyl- und Alkylen-carboxylate, Alkylethercarboxylate, Fettalkoholsulfate, Fettalkoholethersulfate, Alkylolamidsulfate und -sulfonate, Fettsäurealkylamidpolyglykothersulfate, Alkansulfonate und Hydroxyalkansulfonate. Olefinsulfonate, Acylester von Isothionaten, α-Sulfofettsäureester, Alkylbenzosulfonate, Alkylphenolglykothersulfonate, Sulfosuccinate, Sulfobernsteinsäurehalbester und -diester, Fettalkoholetherphosphate, Eiweiß-Fettsäure-Kondensationsprodukte, Alkylmonoglyceridsulfate und -sulfonate, Alkylglyceridethersulfonate, Fettsäuremethyltauride, Fettsäuresarkosinate oder Sulfocinoleate. Diese Verbindungen und deren Mischungen werden in Form ihrer wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren Salze benutzt, beispielsweise der Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Ammonium-, Mono-, Di- und Triethanolammoniumsowie analogen Alkylolammonium-Salze.

[0027] Beispiele für den Shampoos zusetzbare Amphotenside sind: N-((C₁₂-C₁₈)-Alkyl)-β-aminopropionate und N-((C₁₂-C₁₈)-Alkyl)-β-iminodipropionate als Alkali- und Mono-, Di- und Trialkylolammonium-Salze; N-Acylamidoalkyl-N, N-dimethyl-acetobetain, vorzugsweise N-((C₈-C₁₈)-Acy)amidopropyl-N, N-dimethyl-acetobetain; (C₁₂-C₁₈)-Alkyldimethylsulfopropylbetain; Amphotenside auf Basis Imidazolin (Handelsname: Miranol®, Steinapon®), vorzugsweise das Natrium-Salz des 1-(β-Carboxymethoxyethyl)-1-(carboxymethyl)-2-lauryl-imidazoliniums; Aminoxide, z. B. (C₁₂-C₁₈)-Alkyldimethylaminoxid oder Fettsäureamidoalkyldimethylaminoxid.

[0028] Als nicht ionogene Tenside, die als waschaktive Substanzen eingesetzt werden können, kommen beispielsweise in Betracht: Fettalkoholethoxylate (Alkylpolyethylenglykole); Alkylphenolpolyethylenglykole; Alkylmercaptanpolyethylenglykole; Fettaminethoxylate (Alkylaminpolyethylenglykole); Fettsäureethoxylate (Acyloxyethylenglykole), Polypropylenpolyethoxylate (Pluronic®); Fettsäurealkylolamide (Fettsäureamidpolyethylenglykole); Saccharoseester; Alkylpolyglucoside; Sorbitester und der Polyglykoether.

[0029] Geeignete kationische Tenside sind beispielsweise quartäre Ammonium-Salze wie Di-((C₁₀-C₂₄)-Alkyl)-dimethyl-ammonium-chlorid oder -bromid, vorzugsweise Di-((C₁₂-C₁₈)-Alkyl)-dimethyl-ammonium-chlorid oder -bromid; (C₁₀-C₂₄)-Alkyldimethylethylammonium-chlorid oder -bromid; (C₁₀-C₂₄)-Alkyltrimethylammoniumchlorid oder -bromid, vorzugsweise Cetyltrimethylammonium-chlorid oder -bromid und (C₂₀-C₂₂)-Alkyltrimethylammonium-chlorid oder -bromid; (C₁₀-C₂₄)-Alkyldimethylbenzylammonium-chlorid oder -bromid, vorzugsweise (C₁₂-C₁₈)-Alkyldimethylbenzylammoniumchlorid; N-((C₁₀-C₁₈)-Alkyl)-pyridinium-chlorid oder -bromid, vorzugsweise N-((C₁₂-C₁₈)-Alkyl)pyridiniumchlorid oder -bromid; N-((C₁₀-C₁₈)-Alkyl)isocholinium-chlorid, -bromid oder -monoalkylsulfat; N-((C₁₂-C₁₈)-Alkyl)-

laminofornylmethyl)pyridinium-chlorid; N-((C₁₂-C₁₈)-Alkyl)-N-methylmorpholinium-chlorid, -bromid oder -monoalkylsulfat, N-((C₁₂-C₁₈)-Alkyl)-N-ethylmorpholinium-chlorid, -bromid oder -monoalkylsulfat; (C₁₆-C₁₈)-Alkyl-pentaoxethylammoniumchlorid; Di-isobutylphenoxyethoxyethyl-dimethylbenzylammoniumchlorid; Salze des N,N-Diethylaminoethylstearyl-amids- und -oleylamids mit Salzsäure, Essigsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Phosphorsäure; N-Acyl-amidoethyl-N,N-diethyl-N-methyl-ammoniumchlorid, -bromid oder -monoalkylsulfat und N-Acylamido-ethyl-N,N-diethyl-N-benzyl-ammonium-chlorid, -bromid oder -monoalkylsulfat, wobei Acyl vorzugsweise für Stearyl oder Oleyl steht.

[0030] Die erfindungsgemäß verwendeten Zubereitungen können außerdem weitere Zusätze enthalten, z. B. Riechstoffe, Farbstoffe, Trübungsmittel und Perlglanzmittel, beispielsweise Ester von Fettsäuren und Polyolen, Magnesium- und Zinksalze von Fettsäuren, Dispersionen auf Basis Mischpolymerer, Verdickungsmittel wie Natrium-, Kalium-, Ammoniumchlorid, Natriumsulfat, Fettsäurealkylolamide, Cellulosederivate natürliche Gummen, Collagenhydrolysate, ferner Fette, Öle, Fettalkohole, Silikone, Stoffe mit keratolytischer und keratoplastischer Wirkung, beispielsweise Schwefel, Salicylsäure oder Enzyme.

[0031] Die Herstellung der Shampoos erfolgt in an sich bekannter Weise durch Zusammengeben der einzelnen Komponenten und eine - soweit erforderlich - der jeweiligen Zubereitungsart angepaßte Weiterverarbeitung. Einige dieser vielfältigen möglichen Zubereitungen werden in den Ausführungsbeispielen beispielhaft beschrieben.

[0032] Die erfindungsgemäß verwendeten Zubereitungen können auch in Form von wäßrigen und wäßrig-alkoholischen Haarwässern, auch solcher in Gelform und in Aerosolform als Spray oder Schaum vorliegen. Als Alkohol werden vorzugsweise Ethanol und Isopropylalkohol eingesetzt.

[0033] Als weitere Zubereitungen, in denen die 1-Hydroxy-2-pyridone erfindungsgemäß zur Anwendung kommen können, seien beispielsweise Creme- und Salbenzubereitungen genannt, Produkte, die in erster Linie zur Behandlung von haarlosen Kopf- und Körperpartien Verwendung finden.

[0034] Auch die Herstellung aller dieser Zubereitungen erfolgt - wie bereits beim Shampoo erwähnt - in an sich bekannter Weise unter Zugabe des erfindungsgemäß eingesetzten Wirkstoffs. Die erfindungsgemäß verwendeten Zubereitungen können von den oben genannten 1-Hydroxy-2-pyridonen eine Verbindung oder auch mehrere in Kombination enthalten.

[0035] Der pH-Wert der Zubereitungen liegt im hautphysiologischen Bereich von etwa pH 4,5 bis 6,5. Während bei Verwendung der Verbindungen in Salzform die Einstellung des genannten pH Bereiches mit organischen Säuren erfolgen muß, ist diese Maßnahme bei Verwendung der freien Verbindungen nicht erforderlich.

[0036] In den erfindungsgemäß verwendeten Zubereitungen wird der Wirkstoff in Mengen eingearbeitet, die üblicherweise zwischen etwa 0,05 und etwa 10 % liegen. Innerhalb dieses Bereiches richten sich die Konzentrationen der speziellen Zubereitungen nach ihrem Anwendungszweck. Bestimmte Zubereitungsformen wie Konzentrate, die vor ihrer Anwendung zu verdünnen sind, können erheblich höhere Konzentrationen aufweisen.

[0037] Handelt es sich um Zubereitungen, die auf der Haut und auf der Kopfhaut verbleiben, beispielsweise Gelzubereitungen, Salben, Cremes oder Haarwässer, so wird man niedrigere Konzentrationen einsetzen, beispielsweise von ca. 0,05 % bis ca. 1 %, vorzugsweise von 0,1 bis 0,5 %. In höheren Konzentrationen werden sie zweckmäßigerweise dann zur Anwendung kommen, wenn es sich um Zubereitungen handelt, die, gegebenenfalls nach Verdünnung, nur kurze Zeit auf die Kopfhaut einwirken, beispielsweise Shampoos oder flüssige Seifen. In diesen Fällen können z. B. Konzentrationen von etwa 0,2 bis etwa 10 %, vorzugsweise von etwa 0,5 % bis etwa 2 %, zweckmäßig sein.

[0038] Die nachfolgenden Mengenangaben beziehen sich auf das Gewicht, soweit es nicht anders vermerkt ist.

Beispiel 1

[0039] Eine erfindungsgemäß verwendete Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

Shampoo

(auf Basis anionischer waschaktiver Substanzen)

[0040]

1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)-pyridon	1,00 %
Natriumlauryldiglykoethersulfat (27%ige Lösung)	40,00 %
Dinatriumlaurylpolyglykoethersulfosuccinat (33%ige Lösung)	10,00 %
Natriumchlorid	2,50 %
Wasser	46,50 %

Beispiel 2

[0041] Eine erfindungsgemäß verwendete Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

Shampoo

(auf Basis anionischer waschaktiver Substanz mit Amphotensid als Cotensid)

[0042]

1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)-pyridon	1,00 %
Natriumlauryldiglykolethersulfat (27%ige Lösung)	36,00 %
Cocamidopropylbetain (30%ige Lösung)	6,00 %
Natriumchlorid	3,30 %
Wasser	53,70 %

Beispiel 3

[0043] Eine erfindungsgemäß verwendete Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

Shampoo

(auf Basis anionischer waschaktiver Substanz mit nichtionogenem Tensid als Cotensid)

[0044]

1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)-pyridon	1,50 %
Natriumlauryldiglykolethersulfat (27%ige Lösung)	30,00 %
Laurylalkoholpolyglukosid	8,00 %
Natriumchlorid	2,00 %
Wasser	58,50 %

Beispiel 4

[0045] Eine erfindungsgemäß verwendete Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

Flüssige Seife

[0046]

1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)-pyridon	1,00 %
Natriumlauryldiglykolethersulfat (27%ige Lösung)	35,00 %
Cocamidopolyglykolether Sulfat-Magnesiumsalz (30%ige Lösung)	8,00 %
Cocamidopropylbetain (30%ige Lösung)	10,00 %
Laurylalkoholglykolether	2,00 %
Natriumchlorid	2,00 %
Wasser	42,00 %

Beispiel 5

[0047] Eine erfindungsgemäß verwendete Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

Haarwasser

[0048]

5

1-Hydroxy-4-methyl-6-[4(4-chlorphenoxy)phenoxyethyl]-2(1H)pyridon	0,05 %
2-Propanol	60,00 %
Wasser	39,95 %

10

Beispiel 6

[0049] Eine erfindungsgemäß verwendete Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

Gelzubereitung

15

[0050]

20

1-Hydroxy-4-methyl-cyclohexyl-2(1H)pyridon	0,75 %
2-Propanol	15,00 %
2-Octyldodecanol	7,50 %
Carbomer 4 000 000	0,50 %
Polysorbat 60	1,50 %
Natriumhydroxid	0,18 %
Wasser	74,57 %

25

Beispiel 7

[0051] Eine erfindungsgemäß verwendete Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

30

Cremezubereitung

[0052]

35

1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon, Aminoethanolsalz 1:1	1,00 %
2-Octyldodecanol	7,50 %
Paraffinöl	7,50 %
Stearylalkohol	7,50 %
Cetylalkohol	7,50 %
Polysorbat 60	3,00 %
Sorbitanmonostearat	2,00 %
Milchsäure 90%ig	0,51 %
Wasser	63,49 %

40

45

Beispiel 8

[0053] In einer klinischen Studie mit insgesamt 180 Patienten konnte gezeigt werden, daß die Symptome einer Seborrhoischen Dermatitis der Kopfhaut (schwere Schuppung, Entzündung, Juckreiz) durch eine 1 - 2 x wöchentliche Behandlung mit einer 1 %igen Ciclopirox Shampoozubereitung über einen Zeitraum von 4 Wochen hinweg wirksam therapiert werden können.

50

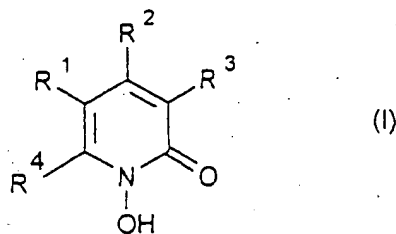
Beispiel 9

[0054] In einer klinischen Studie konnten insgesamt 180 Patienten mit einer Seborrhoischen Dermatitis der Kopfhaut, des Gesichtes und des Oberkörpers erfolgreich durch Applikation einer 0,77 %igen Ciclopirox Gelzubereitung über einen Zeitraum von 4 Wochen behandelt werden.

55

Patentansprüche

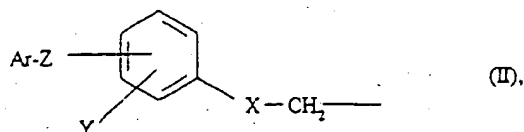
1. Die Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridon der Formel I



worin

R¹, R² und R³, die gleich oder verschieden sind, Wasserstoffatom oder Alkyl mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, und

R⁴ einen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel II bedeutet



wobei

X S oder O bedeutet,

Y Wasserstoffatom oder bis zu 2 Halogenatome wie Chlor und/oder Brom bedeutet,

Z eine Einfachbindung oder die zweiwertigen Reste O, S, -CR²-, worin R H oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet, oder andere zweiwertige Reste mit 2 - 10 kettenförmig verknüpften C- und gegebenenfalls O- und/oder S-Atomen, wobei - wenn die Reste 2 oder mehr O- und/oder S-Atome enthalten - letztere durch mindestens 2 C-Atome voneinander getrennt sein müssen und wobei 2 benachbarte C-Atome auch durch eine Doppelbindung miteinander verknüpft sein können und die freien Valenzen der C-Atome durch H und/oder C₁-C₄-Alkylgruppen abgesättigt sind, bedeutet,

Ar ein aromatisches Ringsystem mit bis zu zwei Ringen, das durch bis zu drei Reste aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Methoxy, C₁-C₄-Alkyl, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sein kann, bedeutet,

zur Herstellung eines medizinischen Shampoos, enthaltend mindestens ein anionisches, kationisches, nichtionisches oder amphoterisches Tensid oder eine Mischung der Tenside und das einen pH-Wert im hautphysiologischen Bereich aufweist zur Behandlung der Seborrhoischen Dermatitis.

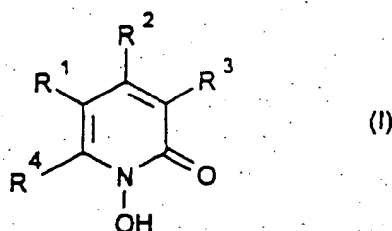
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** man die Verbindung der Formel I einsetzt, worin Ar ein bicyclisches System darstellt, das sich vom Biphenyl, Diphenylalkan oder Diphenylether ableitet.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Verbindung der Formel I in der Position R⁴ einen Cyclohexylrest enthält.
4. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Verbindung der Formel I in der Position R⁴ einen Octylrest der Formel -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-C(CH₃)₃ enthält.
5. Verwendung gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** man 1-Hydroxy-4-methyl-6-[4-(4-chlorphenoxy)-phenoxy-methyl]-2-(1H)pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-(1 H)pyridon oder 1-Hydroxy-4-methyl-6-

(2,4,4-trimethylpentyl)-2-(1 H)pyridon einsetzt.

6. Verwendung gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** man als Tensid mindestens ein anionisches Tensid allein oder in Mischung mit anderen anionischen Tensiden und/oder amphoteren Tensiden einsetzt.
7. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** man das 1-Hydroxy-2-pyridon der Formel I in einer Konzentration von 0,2 % bis 10 einsetzt.
8. Verwendung nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, daß** man das 1-Hydroxy-2-pyridon der Formel I in einer Konzentration von 0,5 % bis 2 % einsetzt.
9. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** der medizinische Shampoo einen pH-Wert von etwa 4,5 bis 6,5 aufweist.

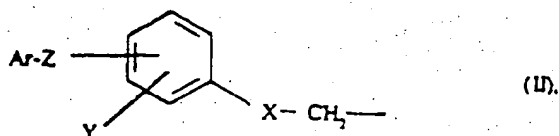
Claims

1. The use of 1-hydroxy-2-pyridones of the formula I



in which

R¹, R² and R³, which are identical or different, are a hydrogen atom or alkyl having 1-4 carbon atoms, and R⁴ is a saturated hydrocarbon radical having 6 to 9 carbon atoms or a radical of the formula II



where

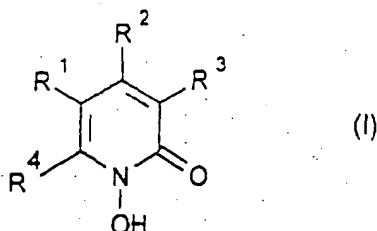
- X is S or O,
- Y is a hydrogen atom or up to 2 halogen atoms such as chlorine and/or bromine,
- Z is a single bond or the bivalent radicals O, S, -CR²-, in which R is H or C₁-C₄-alkyl, or other bivalent radicals having 2-10 carbon and, if appropriate, oxygen and/or sulfur atoms linked in the form of a chain, where - if the radicals contain 2 or more oxygen and/or sulfur atoms - the latter must be separated from one another by at least 2 carbon atoms and where 2 adjacent carbon atoms can also be linked to one another by a double bond and the free valences of the carbon atoms are saturated by H and/or C₁-C₄-alkyl groups,
- Ar is an aromatic ring system having up to two rings which can be substituted by up to three radicals from the group consisting of fluorine, chlorine, bromine, methoxy, C₁-C₄-alkyl, trifluoromethyl and trifluoromethoxy,

for the production of a medicinal shampoo comprising at least one anionic, cationic, nonionic or amphoteric surfactant or a mixture of the surfactants and which has a pH in the dermatophysiological range for the treatment of seborrheic dermatitis.

2. The use as claimed in claim 1, wherein the compound of the formula I is employed in which Ar is a bicyclic system which is derived from biphenyl, diphenylalkane or diphenyl ether.
3. The use as claimed in claim 1 or 2, wherein the compound of the formula I contains a cyclohexyl radical in the position R⁴.
4. The use as claimed in one or more of claims 1 to 3, wherein the compound of the formula I contains an octyl radical of the formula -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-C(CH₃)₃ in the position R⁴.
5. The use as claimed in claim 1, wherein 1-hydroxy-4-methyl-6-[4-(4-chlorophenoxy)phenoxyethyl]-2(1H)pyridone, 1-hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridone or 1-hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)pyridone is employed.
6. The use as claimed in claim 1, wherein the surfactant employed is at least one anionic surfactant on its own or as a mixture with other anionic surfactants and/or amphoteric surfactants.
7. The use as claimed in claim 1, wherein the 1-hydroxy-2-pyridone of the formula I is employed in a concentration of 0.2% to 10%.
8. The use as claimed in claim 7, wherein the 1-hydroxy-2-pyridone of the formula I is employed in a concentration of 0.5% to 2%.
9. The use as claimed in claim 1, wherein the medicinal shampoo has a pH of approximately 4.5 to 6.5.

Revendications

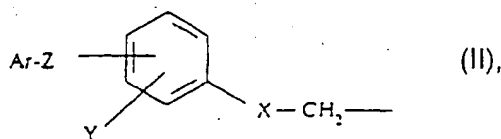
1. Utilisation de 1-hydroxy-2-pyridone de formule I,



dans laquelle

R¹, R² et R³, qui sont identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, et

R⁴ représente un groupe hydrocarboné insaturé ayant de 6 à 9 atomes de carbone ou un groupe de formule II



dans laquelle

X représente S ou O,

Y représente un atome d'hydrogène ou jusqu'à 2 atomes d'halogène comme le chlore et/ou le brome,

Z représente une liaison simple ou les groupes bivalents O, S, $-CR^2-$, dans lesquels R représente H ou un groupe alkyle en C_1 à C_4 ou d'autres groupes bivalents ayant de 2 à 10 atomes de carbone et éventuellement 0 et/ou S liés en forme de chaîne, dans lesquels, lorsque les groupes contiennent 2 atomes O et/ou S ou plus, ces derniers doivent être séparés l'un de l'autre par au moins 2 atomes de carbone et dans lesquels 2 atomes de carbone voisins peuvent être également reliés entre eux par une double liaison et les valences libres des atomes de carbone sont saturées par H et/ou des groupes alkyle en C_1 à C_4 ,

Ar représente une combinaison cyclique aromatique ayant jusqu'à deux cycles, qui peut être substituée par jusqu'à trois groupes choisis parmi le fluor, le chrome, le brome, le méthoxy, un groupe alkyle en C_1 à C_4 , le trifluorométhyle et le trifluorométhoxy,

pour la préparation d'un shampoing médicinal, contenant au moins un agent tensio-actif anionique, cationique, non ionique ou amphotère ou un mélange des tensio-actifs et qui présente une valeur de pH dans le domaine physiologique de la peau pour le traitement de l'eczéma séborrhéique.

2. Utilisation selon la revendication 1, **caractérisée en ce que** l'on utilise le composé de formule I, dans lequel Ar représente un système bicyclique, qui dérive du biphenyl, du diphenylalcane ou du diphenyléther.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, **caractérisée en ce que** le composé de formule I contient en position R^4 un groupe cyclohexyle.

4. Utilisation selon une ou plusieurs des revendications 1 à 3, **caractérisée en ce que** le composé de formule I contient en position R^4 un groupe octyle de formule $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C(CH_3)_3$.

5. Utilisation selon la revendication 1, **caractérisée en ce que** l'on utilise la 1-hydroxy-4-méthyl-6-[4-(4-chlorophénoxy)-phénoxy-méthyl]-2-(1H)-pyridone, la 1-hydroxy-4-méthyl-6-cyclohexyl-2-(1H)-pyridone ou la 1-hydroxy-4-méthyl-6-(2,4,4-triméthylpentyl)-2-(1H)-pyridone.

6. Utilisation selon la revendication 1, **caractérisée en ce qu'on** utilise comme agent tensio-actif au moins un agent tensio-actif anionique seul ou en mélange avec d'autres agents tensio-actifs anioniques et/ou tensio-actifs amphotères.

7. Utilisation selon la revendication 1, **caractérisée en ce qu'on** utilise la 1-hydroxy-2-pyridone de formule I en une concentration de 0,2 % à 10 %.

8. Utilisation selon la revendication 7, **caractérisée en ce qu'on** utilise la 1-hydroxy-2-pyridone de formule I en une concentration de 0,5 % à 2 %.

9. Utilisation selon la revendication 1, **caractérisée en ce que** le shampoing médicinal présente une valeur de pH d'environ 4,5 % à 6,5 %.

USE OF 1-hydroxy-2-pyridone FOR THE TREATMENT OF SEBORRHOIC DERMATITIS

Description OF correspondent: DE19639818

Under Seborrhoei Dermatitis an illness of the scalp is understood, itself about simple head sheds by the presence of an erythema as indications of the inflammation, which stronger Schuppungsgrad with occasional itching and burning as well as by the occurrence of ekzematöser changes in other body places differentiates. It can occur fleckförmig, strikes in addition, more frequently the whole scalp and often refers beyond the hair beginning the forehead, circular letter the neck and the ears. The scalp can secondarily be infected in heavy cases, and the changes can show and naessen then a spongelike consistency, vesicle and an incrustation.

A Seborrhoei Dermatitis arises frequently already at the baby age and remits usually spontaneously at the age of 8-12 months. The scalp changes existing with infants made of erythema, Schuppung and occasionally vesicle and crusts can regress spontaneously within some weeks, persist intermittently to recurrence or during the whole childhood. They are frequently combined with a similar process around lids, nose and ears. Later suffering usually occurs after puberty and can remain existing the whole life or also in strength increase. Approximately 1-3% of the population are affected by this illness.

It is well-known that 1-Hydroxy-2-pyridone and their salts against normal head sheds, which are characterized by a clinically not inflammatory - almost with all humans occurring - Abschuppung of the scalp, effectiveness show (DE 22 34 009).

The most promising type of treatment of the Seborrhoei Dermatitis was so far the topische application of Kortikosteroidpräparaten, in recent time however the topische therapy with antimykotisch effective substances at meaning won.

While Kortikosteroidpräparate unfold their effectiveness exclusively over an influence of the inflammation process, the antimykotischen substances are accepted such as Ketokonazol, exclusively against as causers of the Seborrhoei Dermatitis yeast mushrooms of the trunk Pityrosporum effectively. The 1-Hydroxy-2-pyridone according to invention combines against it the characteristics of both material classes in a substance shows both antiinflammatorische and effectiveness opposite Pityrosporum trunks.

The substances according to invention enrich themselves compared with Ketokonazol - even after only short topischer time of contact - fast into the Hautschichten relevant for mushroom growth and contribute thereby to a rapid healing.

While Ketokonazol is inactive opposite Gram positive bacteria in vitro (Kinsman et al., J. Med. Microbiol. (1983) 16, NR. 2, IV), shows the Hydroxypyridone according to invention effectiveness opposite Gram positive and Gram negative aerobes and anaerobic bacteria (Dittmar et al., Arzneim.-Forsch., (1981) 31 (II), No. 5, P. 1317-1322). This is regarding the treatment of secondarily infected cases extraordinarily important findings.

According to invention used the connections have further completely crucial advantages opposite Ketokonazol regarding their processing possibilities in pharmaceutical preparing. Due to its solubility in water, alcohols and aqueous alcoholic solutions the production of Haarwaessern and transparent gel preparing is problem-free possible.

The preparing according to invention can be used also for the treatment of the Pityriasis versicolor, a superficial, not inflammatory skin mushroom illness at the trunk.

The invention concerns therefore the use of 1-Hydroxy-2-pyridonen of the formula I

EMI3.1

where R<1> means >, R<2> > and R<3> >, which are same or different, hydrogen atom or alkyl with 1-4 carbon atoms, and

R<4> > a satisfied hydrocarbon remainder with 6 to 9 carbon atoms or a remainder of the formula II means

EMI3.2

how

X S or O means,

Y hydrogen atom or up to 2 halogen atoms such as chlorine and/or bromine means,

Z a single bond or the bivalent remainders of O, S, $-\text{cr}^2 >$ (R = H or (C1-C4)-Alkyl) or other bivalent remainders with 2-10 chain-shaped linked C and if necessary o and/or 5-Atomen, whereby - if the remainders of 2 or more o and/or s-atoms contain - the latter by at least 2 C-atoms from each other separated to be must and whereby 2 neighbouring C-atoms also by a double bond to be linked with one another to be able and the free valences of the C-atoms by H and/or (C1-C4)-Alkylgruppen saturated are meant,

Acre an aromatic ring system with up to two rings, which through up to three remainders from the group fluorine, chlorine, bromine, Methoxy, (C1-C4)-Alkyl, tri fluorine methyl and Trifluormethoxy substituted to be can, meant, in freer or in salt-Form,

to the production of a medicament for the treatment of the Seborrhoi Dermatitis.

In the remainders "Z" are preferably the C-track links CH₂-Gruppen. If the CH₂-Gruppen is replaced with C1-C4-Alkylgruppen, is CH₃ and C₂H₅ preferred substituents. Exemplary remainders of "Z" are:

O -, s -, -ch₂ -, -(CH₂)_m (m = 2-10), -c(ch₃)₂ -, Ch₂ -, -och₂ -, -ch₂s -, -sch₂ -, Sch(c₂h₅) -, Ch=ch ch₂ -, -o-ch₂-ch=ch-ch₂ -, -och₂-ch₂ -, -och₂-ch₂ch₂ -, -sch₂ch₂ch₂s -, -sch₂ch₂ch₂ch₂ -, -sch₂ch₂ch₂ch₂ -, -sch₂ch₂ch₂ch₂ch₂s or -s-ch₂-c(ch₃)₂-ch₂-s -.

The remainder of "S" means sulfur atom, the remainder of "O" oxygen atom means. The term "acre" means phenyl or condensed systems such as Naphthyl, Tetrahydronaphthyl and Indenyl, as well as isolated systems like such, which are derived from the Biphenyl, Diphenylalkanen, Diphenylethern and Diphenylthioethern.

In the formula I the hydrocarbon remainder of R₄ is > an alkyl or a cyclohexyl remainder, which can be bound also over a methylen or a group of ethylens at the Pyridonring or a Endomethylgruppe contained. R₄ > can represent also an aromatic remainder, which is bound at the Pyridonrest however preferably over at least an aliphatic C-atom.

Important representatives of the connecting class characterized by the formula I are:

6-[4-(4-Chlor-phenoxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-[4-(2,4 Dichlor-phenoxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-(Biphenyl-4 oxy-methyl)-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-(4-Benzyl-phenoxy-methyl)-1-hydroxy 4-methyl-2-pyridon, 6-[4-(2, 4-Dichlorbenzyloxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4 methyl-2-pyridon, 6-[4-(4-Chlor-phenoxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-3,4-dimethyl-2 pyridon 6-[4-(2,4-Dichlor-benzyl)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-3,4-dimethyl-2-pyridon, 6-4-(Cinnamyl-oxo)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 1-Hydroxy-4 methyl-6-[4-(4-trifluormethyl-phenoxy)-phenoxy-methyl]-2-pyridon, 1-Hydroxy-4 methyl-6-cyclohexyl-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2 pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-n-hexyl -, -6-iso-hexyl -, -6-n-heptyl or -6-iso-heptyl-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-octyl or -6-iso-octyl-2-pyridon, in particular 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexylmethyl or -6-cyclohexylethyl-2 pyridon, whereby the cyclohexyl remainder can carry also in each case a methyl remainder, 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2-bicyclo[2,2,1]heptyl)-2-pyridon, 1-Hydroxy-3,4-dimethyl-6 benzyle or -6-dimethylbenzyl-2-pyridon or 1-Hydroxy-4-methyl-6-(ss-phenylethyl)-2-pyridon.

The term "satisfied" designates here such remainders, which do not contain aliphatic mehrfachbindungen, thus no ethyl niches or acetyl niches connections.

The above-mentioned connections of the formula I can be inserted both use free form and and salts, those use in free form are preferential.

If organic Basen is used, then preferably heavy volatile Basen is used, for example lowmolecular Alkanolamine such as ethanol amine, Diethanolamin, n-Ethylethanolamin, n-methyl-diethanolamin, tri ethanol amine, Diethylamino ethanol, 2-Amino-2-methyl-n-propanol, Dimethylaminopropanol, 2-Amino-2-methyl-propandiol, tri isopropanol amine. When further more with difficulty volatile Basen is for example mentions ethyl diamine, Hexametylendiamin, Morpholin, piperidin, Piperazin, cyclohexyl amine, Tributylamin, Dodecylamin, N, n-Dimethyl-dodecylamin, Stearylamin, Oleylamin, benzyle amine, Dibenzylamin, n-Ethylbenzylamin, Dimethylstearylamin, n-Methylmorpholin, n-Methylpiperazin, 4-Methylcyclohexylamin, n-Hydroxyethyl-morphol in also the salts of quaternary caustic ammonias such as tri methyl benzyle caustic ammonia, Tetramethylammoniumhydroxid or Tetraethylammoniumhydroxid can be used, furthermore guanidin and its descendants, in particular its alkylating products. It is however also possible to use as saltbildner for example lowmolecular alkyl amines such as methylamin, ethyl amine or

tri ethyl amine. Also salts with inorganic cations, for example alkali salts, in particular sodium -, potassium or ammonium salts, alkaline-earth salts like in particular the magnesium or calcium salt, as well as salts with two to tetravalent cations, for example the zinc -, aluminum or zircon salt are possible for the connections which can be used according to invention.

The active substances of the connection of the formula I which can be inserted use the preparing can be manufactured for example in procedures in accordance with US 2,540,218.

For the employment according to invention of the connections mentioned liquid to semisolid pharmaceutical preparing are possible, in particular Haarwaesser, shampoo, liquid soaps, as well as cream -, ointment and gel preparing.

It concerns thereby always preparing which are applied depending upon their actual application purpose for shorter or longer time on the skin and/or on the scalp. According to invention an effective treatment of the Seborrhoi Dermatitis is caused by the addition of the connections.

If the preparing according to invention are present as shampoo, then they can be clear-liquid, opakfluessig, cremeformig or also gel-like. This shampoos at the basis lying Tenside can be anionischer, kationischer, nichtionischer and amphoterer nature and also in combination of these materials be present.

Preferred however anionische Tenside is used alone or in mixture with other anionischen Tensiden than Basistenside - if necessary under additive of amphoterer Tensiden than Cotensid -.

Amphotere Tenside sind als alleinige Waschsubstanzen praktisch unbedeutend, da bei ihnen Schaumverhalten, Verdickbarkeit und teils auch Haut- und Augenschleimverträglichkeit nur mässig sind. In Kombination mit verschiedenen anionischen Tensiden werden aber gerade diese Eigenschaften synergistisch verbessert. Dies erklärt die relativ grosse Bedeutung der amphoterer Tenside zur Optimierung von an ionischen Shampoo Grundlagen.

Ebenfalls können nichtionogene Tenside als Cotenside eingesetzt werden.

Als Beispiel für derartige anionische waschaktive Substanzen seien genannt: (C10-C20)-Alkyl- und Alkylphenolcarboxylate, Alkylethercarboxylate, Fettalkoholsulfate, Fettalkoholethersulfate, Alkylolamidsulfate und -sulfonate, Fettsäurealkylamidpolyglykolethersulfate, Alkansulfonate und Hydroxyalkansulfonate, Olefinsulfonate, Acylester von Isothionaten, alpha -Sulfofettsäureester, Alkylbenzoesulfonate, Alkylphenolglykolethersulfonate, Sulfosuccinate, Sulfobornsteinsäurehalbester und -diester, Fettalkoholetherphosphate, Eiweiss- Fettsäure-Kondensationsprodukte, Alkylmonoglyceridsulfate und -sulfonate, Alkylglyceridethersulfonate, Fettsäuremethyltauride, Fettsäuresarkosinate oder Sulfuricoleate. Diese Verbindungen und deren Mischungen werden in Form ihrer wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren Salze benutzt, beispielsweise der Natrium-, Kalium-, Magnesium- Ammonium-, Mono- Di- und Triethanolammonium- sowie analogen Alkylolammonium-Salze.

Beispiele für den Shampoos zusetzbare Amphotenside sind: N-((C12-C18)-Alkyl)- beta - aminopropionate und N-((C12-C18)-Alkyl)- beta -iminodipropionate als Alkali- und Mono-, Di- und Trialkylolammonium-Salze; N-Acylamidoalkyl-N,N-dimethyl-acetobetain, vorzugsweise N-((C8-C18)-Acyl)amidopropyl-N,N-dimethyl-acetobetain; (C12-C18)- Alkyldimethylsulfopropylbetain; Amphotenside auf Basis Imidazolin (Handelsname: Miranol TM , Steinapon TM), vorzugsweise das Natrium-Salz des 1-(beta -Carboxymethyloxyethyl)-1-(carboxymethyl)-2-lauryl-imidazoliniums; Aminoxyde, z. B. (C12-C18)-Alkyldimethylaminoxid oder Fettsäureamidoalkyldimethylaminoxid.

Als nicht ionogene Tenside, die als waschaktive Substanzen eingesetzt werden können, kommen beispielsweise in Betracht: Fettalkoholethoxylate (Alkylpolyethylenglykole), Alkylphenolpolyethylenglykole, Alkylmercaptanpolyethylenglykole, Fettaminethoxylate (Alkylaminpolyethylenglykole), Fettsäureethoxylate (Acylpolyethylenglykole), Polypropylenglykolethoxylate (Pluronic TM), Fettsäurealkylolamide (Fettsäureamidpolyethylenglykole), Saccharoseester, Alkylpolyglucoside Sorbitester und der Polyglykolether.

Geeignete kationische Tenside sind beispielsweise quartäre Ammonium-Salze wie Di-((C10-C24)-Alkyl)-dimethyl-ammonium-chlorid oder -bromid, vorzugsweise Di-((C12-C18)-Alkyl)-dimethyl-ammonium-chlorid oder -bromid; (C10-C24)-Alkyldimethylethylammonium-chlorid oder -bromid; (C10-C24)-Alkyltrimethylammoniumchlorid oder -bromid, vorzugsweise Cetyltrimethylammonium-chlorid oder -bromid

und (C20-C22)-Alkyltrimethylammonium-chlorid oder -bromid; (C10-C24)-Alkyldimethylbenzylammonium-chlorid oder -bromid, vorzugswe (C12-C18)-Alkyldimethylbenzylammoniumchlorid; N-((C10-C18)-Alkyl)-pyridinium-chlorid oder -bromid, vorzugsweise N-((C12-C16)-Alkyl)pyridinium-chlorid oder -bromid; N-((C10-C18)-Alkyl)isochinolinium-chlorid -bromid oder -monoalkylsulfat; N-((C12-C18)-Alkyloylcolaminoformylmethyl)pyridinium-chlorid N-((C12-C18)-Alkyl)-N- methylmorpholinium-chlorid, -bromid oder -monoalkylsulfat, N-((C12-C18)-Alkyl)-N- ethylmorpholinium-chlorid, -bromid oder -monoalkylsulfat; (C16-C18)-Alkyl-pentaoxethylammoniumchlorid; Di-isobutylphenoxyethoxyethyl-dimethylbenzylammoniumchlorid; Salze des N,N-Diethylaminoethylstearyl-amids- und -oleylamids mit Salzsäure, Essigsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Phosphorsäure; N-Acy-lamidoethyl-N,N-diethyl-N-methyl-ammoniumchlorid, -bromid -monoalkylsulfat und N-Acy-lamido-ethyl-N,N-diethyl-N-benzyl-ammonium-chlorid, -bromid oder -monoalkylsulfat wobei Acyl vorzugsweise für Stearyl oder Oleyl steht.

Die erfindungsgemässen Zubereitungen können ausserdem weitere Zusätze enthalten, z. B. Riechstoffe, Farbstoffe, Trübungsmittel und Perlglanzmittel, beispielsweise Ester von Fettsäuren und Polyolen, Magnesium und Zinksalze von Fettsäuren, Dispersionen auf Basis Mischpolymerer, Verdickungsmittel wie Natrium-, Kalium-, Ammoniumchlorid, Natriumsulfat, Fettsäurealkylolamide, Cellulosederivate natürliche Gumen, Collagenhydrolysate, ferner Fette, Öle, Fettalkohole, Silikone, Stoffe mit keratolytischer und keratoplastischer Wirkung, beispielsweise Schwefel Salicylsäure oder Enzyme.

Die Herstellung der Shampoos erfolgt in an sich bekannter Weise durch Zusammengeben der einzelnen Komponenten und eine - soweit erforderlich - der jeweiligen Zubereitungsart angepasste Weiterverarbeitung. Einige dieser vielfältigen möglichen Zubereitungen werden in den Ausführungsbeispielen beispielhaft beschrieben.

Die erfindungsgemässen Zubereitungen können auch in Form von wässrigen und wässrig-alkoholischen Haarwässern, auch solcher in Gelform und in Aerosolform als Spray oder Schaum vorliegen. Als Alkohol werden vorzugsweise Ethanol und Isopropylalkohol eingesetzt.

Als weitere Zubereitungen, in denen die 1-Hydroxy-2-pyridone erfindungsgemäss zur Anwendung kommen können, seien beispielsweise Creme- und Salbenzubereitungen genannt, Produkte, die in erster Linie zur Behandlung von haarlosen Kopf- und Körperpartien Verwendung finden.

Auch die Herstellung aller dieser Zubereitungen erfolgt - wie bereits beim Shampoo erwähnt - in an sich bekannter Weise unter Zugabe des erfindungsgemäss eingesetzten Wirkstoffs. Die erfindungsgemässen Zubereitungen können von den oben genannten 1-Hydroxy-2-pyridonen eine Verbindung oder auch mehrere in Kombination enthalten.

Der pH-Wert der Zubereitungen liegt im hautphysiologischen Bereich von etwa pH 4,5 bis 6,5. Während bei Verwendung der Verbindungen in Salzform die Einstellung des genannten pH Bereiches mit organischen Säuren erfolgen muss, ist diese Massnahme bei Verwendung der freien Verbindungen nicht erforderlich.

In den erfindungsgemässen Zubereitungen wird der Wirkstoff in Mengen eingearbeitet, die üblicherweise zwischen etwa 0,05 und etwa 10% liegen. Innerhalb dieses Bereiches richten sich die Konzentrationen der speziellen Zubereitungen nach ihrem Anwendungszweck. Bestimmte Zubereitungsformen wie Konzentrate, die vor ihrer Anwendung zu verdünnen sind, können erheblich höhere Konzentrationen aufweisen.

Handelt es sich um Zubereitungen, die auf der Haut und auf der Kopfhaut verbleiben, beispielsweise Gelzubereitungen, Salben, Cremes oder Haarwässer, so wird man niedrigere Konzentrationen einsetzen, beispielsweise von ca. 0,05% bis ca. 1%, vorzugsweise von 0,1 bis 0,5%. In höheren Konzentrationen werden sie zweckmässigerweise dann zur Anwendung kommen, wenn es sich um Zubereitungen handelt, die, gegebenenfalls nach Verdünnung, nur kurze Zeit auf die Kopfhaut einwirken, beispielsweise Shampoos oder flüssige Seifen. In diesen Fällen können z. B. Konzentrationen von etwa 0,2 bis etwa 10%, vorzugsweise von etwa 0,5% bis etwa 2%, zweckmässig sein.

Die nachfolgenden Mengenangaben beziehen sich auf das Gewicht, soweit es nicht anders vermerkt ist.

Beispiel 1

Eine erfindungsgemässe Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

Columns=2> Shampoo (auf Basis anionischer waschaktiver Substanzen)
1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)-pyridon<SEP>1,00%
Natriumlauryldiglykolethersulfat (27%ige Lösung)<SEP>40,00%
Dinatriumlaurylpolyglykolethersulfosuccinat (33%ige Lösung)<SEP>10,00%
Natriumchlorid<SEP>2,50%
Wasser<SEP>46,50%

Beispiel 2

Eine erfindungsgemässe Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

Columns=2> Shampoo (auf Basis anionischer waschaktiver Substanz mit Amphotensid als Cotensid)
1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)-pyridon<SEP>1,00%
Natriumlauryldiglykolethersulfat (27%ige Lösung)<SEP>36,00%
Cocamidopropylbetain (30%ige Lösung)<SEP>6,00%
Natriumchlorid<SEP>3,30%
Wasser<SEP>53,70%

Beispiel 3

Eine erfindungsgemässe Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

Columns=2> Shampoo (auf Basis anionischer waschaktiver Substanz mit nichtionogenem Tensid als Cotensid)
1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)-pyridon<SEP>1,50%
Natriumlauryldiglykolethersulfat (27%ige Lösung)<SEP>30,00%
Laurylalkoholpolyglukosid<SEP>8,00%
Natriumchlorid<SEP>2,00%
Wasser<SEP>58,50%

Beispiel 4

Eine erfindungsgemässe Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

Columns=2> Flüssige Seife
1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)-pyridon<SEP>1,00%
Natriumlauryldiglykolethersulfat (27%ige Lösung)<SEP>35,00%
Cocamidopolyglykolether Sulfat-Magnesiumsalz (30%ige Lösung)<SEP>8,00%
Cocamidopropylbetain (30%ige Lösung)<SEP>10,00%
Laurylalkoholglykolether<SEP>2,00%
Natriumchlorid<SEP>2,00%
Wasser<SEP>42,00%

Beispiel 5

Eine erfindungsgemässe Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

Columns=2> Haarwasser
1-Hydroxy-4-methyl-6-[4(4-chlorphenoxy)phenoxyethyl]-2(1H)pyridon<SEP>0,05%

<tb>2-Propanol<SEP>60,00%
<tb>Wasser<SEP>39,95%
<tb></TABLE>

Beispiel 6

Eine erfindungsgemässe Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

<tb><TABLE> Columns=2> Gelzubereitung
<tb>1-Hydroxy-4-methyl-cyclohexyl-2(1H)pyridon<SEP>0,75%
<tb>2-Propanol<SEP>15,00%
<tb>2-Octyldodecanol<SEP>7,50%
<tb>Carbomer 4 000 000<SEP>0,50%
<tb>Polysorbat 60<SEP>1,50%
<tb>Natriumhydroxid<SEP>0,18%
<tb>Wasser<SEP>74,57%
<tb></TABLE>

Beispiel 7

Eine erfindungsgemässe Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

<tb><TABLE> Columns=2> Cremezubereitung
<tb>1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon, Aminoethanolsalz 1 : 1<SEP>1,00%
<tb>2-Octyldodecanol<SEP>7,50%
<tb>Paraffinöl<SEP>7,50%
<tb>Stearylalkohol<SEP>7,50%
<tb>Cetylalkohol<SEP>7,50%
<tb>Polysorbat 60<SEP>3,00%
<tb>Sorbitanmonostearat<SEP>2,00%
<tb>Milchsäure 90%ig<SEP>0,51%
<tb>Wasser<SEP>63,49%
<tb></TABLE>

Beispiel 8

In einer klinischen Studie mit insgesamt 180 Patienten konnte gezeigt werden, dass die Symptome einer Seborrhoischen Dermatitis der Kopfhaut (schwere Schuppung, Entzündung, Juckreiz) durch eine 1-2 x wöchentliche Behandlung mit einer 1%igen Ciclopirox Shampoozubereitung über einen Zeitraum von 4 Wochen hinweg wirksam therapiert werden können.

Beispiel 9

In einer klinischen Studie konnten insgesamt 180 Patienten mit einer Seborrhoischen Dermatitis der Kopfhaut, des Gesichtes und des Oberkörpers erfolgreich durch Applikation einer 0,77%igen Ciclopirox Gelzubereitung über einen Zeitraum von 4 Wochen behandelt werden.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide